

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07997

研究課題名（和文）脱髄性疾患に対する統合的定量ミエリンイメージングの開発

研究課題名（英文）Development of integrated quantitative myelin imaging for demyelinating diseases

研究代表者

金澤 裕樹（KANAZAWA, Yuki）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・助教

研究者番号：80714013

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、核磁気共鳴画像法（MRI）から算出できる緩和時間、磁化率、拡散係数、磁化移動の定量パラメータに着目した統合的ミエリンイメージング手法を開発し、脱髄疾患に対してミエリン含有量の定量解析を行うことである。健常者データのmyelin water fraction（MWF）、diffusion kurtosis imaging（DKI）、quantitative susceptibility mapping（QSM）、quantitative parameter mapping（QPM）を用いて、畳み込みニューラルネットワーク（CNN）を用いた統合的定量ミエリンマップを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ミエリン含有量を測定することは、多発性硬化症や認知症などの神経変性疾患の診断や治療方針の決定をするために重要になっている。しかし、ミエリン含有量の計測や、症状を呈し臨床的には脱髄性疾患と診断される病変（NAWM）の検出に、様々なMRIから算出される定量パラメータが適合し、相互的に関係があるか解明されていない。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed an integrated myelin imaging method focusing on the quantitative parameters of relaxation time, magnetic susceptibility, diffusion coefficient, and magnetization transfer, which can be calculated from magnetic resonance imaging (MRI). Quantitative analysis of myelin content was performed for demyelinating diseases. An integrated quantitative myelin map derived from a convolutional neural network (CNN) using myelin water fraction (MWF), diffusion kurtosis imaging (DKI), quantitative susceptibility mapping (QSM), and quantitative parameter mapping (QPM), was constructed for healthy subject data.

研究分野：磁気共鳴医学，放射線科学

キーワード：磁気共鳴画像（MRI） 髄鞘（ミエリン） 緩和時間 磁化率 拡散係数 磁化移動 機械学習

1. 研究開始当初の背景

髄鞘(以下、ミエリン)は、軸索に沿った神経信号の速度を上昇させる機能を有し、中枢および末梢神経系において重要な役割がある。ミエリンは、人間の脳組織の髄質に多く存在し、ミエリン構造の破綻によって機能不全を引き起こすことが知られている。多発性硬化症や認知症などの神経変性疾患を診断するには、脳の局所的なミエリン含有量を測定することが重要である。一般臨床で使用されているMRIでは、T1強調画像(T1w)、T2強調画像(T2w)、fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)画像における皮質と髄質のコントラストを観測することによってミエリン含有量を判断している。しかし、その診断には画像診断医の経験値や診断能に依存し、MRIの撮像条件により異なるコントラストが変化してしまうので、定量性があるとは言えない。また、多発性硬化症などの脱髄疾患は、時間的・空間的にも様々な変化を生じ、通常のMRIのT2wやFLAIR画像で高信号を呈し、活動性のある部位では造影剤による増強効果を示すことが多い。その一方で、通常のMRIで明らかな異常を認めないが、症状を呈し臨床的には脱髄性疾患と診断される病変(normal appearing white matter: NAWM)が存在する(引用文献)。通常のMRIでは検出できないミエリン構造の描出と定量化手法として、ミエリン水分率(Myelin Water Fraction: MWF)(引用文献)、拡散強調画像(引用文献)、磁化移動(magnetization transfer: MT)画像(引用文献)、定量的磁化率マッピング(quantitative susceptibility mapping: QSM)(引用文献)、T1w/T2w比マッピング(引用文献)が報告されている。これらの手法は、MRIで計測可能な物理的パラメータを定式化して、定量値として算出し可視化している。しかし、ミエリン含有量の計測やNAWMの検出に、どの定量パラメータが適合し、相互的に関係があるか解明されていない。

2. 研究の目的

本研究では、MRIから算出できる緩和時間、磁化移動、磁化率、拡散の定量パラメータに着目した統合的ミエリンイメージング手法を開発し、脱髄疾患に対してミエリン含有量の定量解析を行うことを目的とする。そして、その達成のために、緩和時間およびMT解析を用いたMWF画像の構築、QSMおよびdiffusion kurtosis imaging (DKI)解析による白質構造の同定、畳み込みニューラルネットワーク(convolutional neural network: CNN)を用いた統合的定量ミエリンマップの構築を行い、これらを総括して応用することを目指した。

3. 研究の方法

緩和時間およびMT解析を用いたMWF画像の構築に関しては、ファントム実験と同意が得られた健常ボランティア10名による検討を行った。MT解析に関しては、quantitative parameter mapping (QPM)-MRIから取得されたT1値およびプロトン密度を利用したmcDESPOTモデル(引用文献)を応用して数理手法を検討した。

QSMおよびDKI解析による白質構造の同定に関しては、同意を得られた健常ボランティアによる13名で検討を行った。DKIから導出される指標として、空間方向の平均値である平均尖度(mean kurtosis: MK)、拡散テンソルの主軸方向の軸尖度(axial kurtosis: AK)、主軸に垂直な方向の放射状尖度(radial kurtosis: RK)があり、白質構造を可視化した。健常ボランティアのデータを解析し、voxel based morphometry (VBM)解析をして、テンプレートを用いた局所的な白質構造の各パラメータの数値を導出することで相互比較を行った。

CNNを用いた統合的定量ミエリンマップの構築に関しては、複数名の健常ボランティア3次元データをVBM解析を用いて定量値を標準脳データとして作成した後、これを入力データとして使用し、CNNによって白質構造の特徴量を抽出し、統合的定量ミエリンマップを作成した。

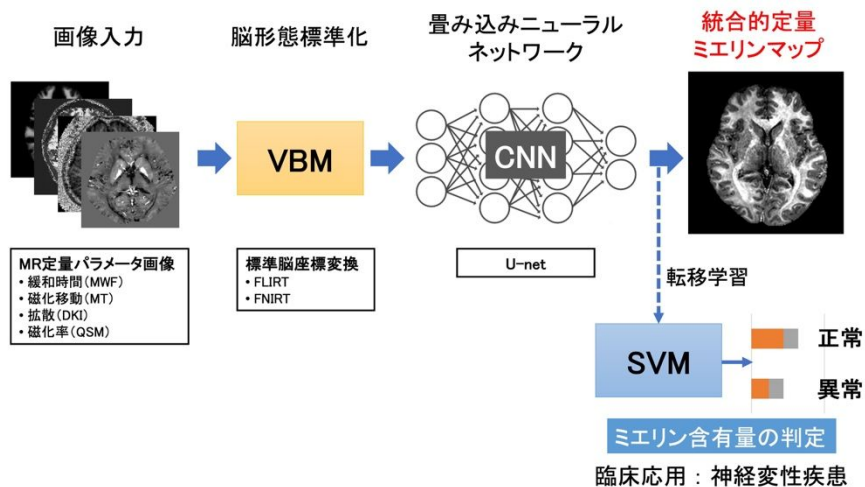


図. 統合的ミエリンイメージングの概要. MRIから取得できる定量パラメータを入力して、ミエリン量に反映した画像を出力し、神経変性疾患診断に役立てる。

4. 研究成果

MWF 画像の構築に関して、T2 緩和時間計測法の MWF の算出手法の検討において、パルスシーケンスの選択、エコー時間の設定、そして MWF 値導出に係る数理手法に関して概ね検討し定量的に評価することができた。MT 解析に関しては、MT パルスを加えなくても、一般的に普及している SPGR 法の部分飽和効果によるモデルを使用することで、ミエリンなどの構造物間の水交換プールを表現できることがわかった。MWF と QPM ミエリンマップとの比較により、白質領域の違いによって MWF の値が異なることが判明することができた。これは言い換えると、VBM により詳細な領域情報を考慮することは、ミエリン含有量の定量解析において重要な因子になることを証明することができたと言える。DKI を用いた白質構造の同定に関しては、神経構造の空間的つながりを評価でき、統計学的な特徴量として導出できた。

白質構造の同定に関して、DKI では、一般的に神経走行の指標で用いられている WM 領域の分数異方性 (FA) と尖度パラメーター MK, RK の関係には強い正の相関、FA と AK には負の相関を示したが、最も相関関係が良好であった MK を使用することに決定した。加えて、QPM のミエリンマップと MWF の関係は、二次多項式に精度良くフィッティング可能で、その算出式により、被験者の標準脳を用いて、白質領域の MWF アトラスを作成することができた。一方で、QSM の場合、QSM 再構成の際の脳表部分が大きく削られてしまうため、標準脳データを作成する際に座標の誤差が大きいたことが判明したので、現状はパラメータ値の使用を見送った。

こうして、最適化した各パラメータ値を用いて VBM 解析により標準脳座標に変換し、畳み込みニューラルネットワーク (CNN) によって統合的定量ミエリンマップに関するデータベースの構築およびプログラム開発を行った。現状、入力する MRI のパラメータは、MWF, FA, DKI (MK), QPM ミエリンマップで検討することに着手することができた。出力は、MWF 値 (%) に変換することが可能になった。各白質領域に関心領域を設定し検討すると、各領域で神経密度に比例して高値になった。

以上より、MRI から算出できる緩和時間、磁化移動、拡散の定量パラメータに着目した統合的ミエリンイメージング手法によって、ミエリン量を定量的に計測できた。この研究成果は、精度を向上させながら、国際学術集会や雑誌論文で報告し、複数の論文として投稿予定である。今後は、脱髄をきたす神経変性疾患の臨床症例に適応し、研究期間内に着手できなかったミエリン量が正常か異常かを判別する病変分類器の開発を進めていく。

< 引用文献 >

- Moll NM, Rietsch AM, Thomas S, Ransohoff AJ, Lee JC, Fox R, Chang A, Ransohoff RM, Fisher E. Multiple sclerosis normal-appearing white matter: pathology-imaging correlations. *Ann Neurol*. 2011;70(5):764-773.
- Whittall KP, MacKay AL, Graeb DA, Nugent RA, Li DK, Paty DW. In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain. *Magn Reson Med*. 1997;37(1):34-43.
- Fieremans E, Jensen JH, Helpert JA. White matter characterization with diffusional kurtosis imaging. *Neuroimage*. 2011;58(1):177-188.
- Deoni SC, Rutt BK, Jones DK. Investigating the effect of exchange and multicomponent T(1) relaxation on the short repetition time spoiled steady-state signal and the DESPOT1 T(1) quantification method. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(3):570-578.
- de Rochefort L, Liu T, Kressler B, Liu J, Spincemaille P, Lebon V, Wu J, Wang Y. Quantitative susceptibility map reconstruction from MR phase data using bayesian regularization: validation and application to brain imaging. *Magn Reson Med*. 2010 Jan;63(1):194-206.
- Glasser MF, Van Essen DC. Mapping human cortical areas in vivo based on myelin content as revealed by T1- and T2-weighted MRI. *J Neurosci*. 2011;31(32):11597-11616.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kanazawa Yuki, Harada Masafumi, Taniguchi Yo, Hayashi Hiroaki, Abe Takashi, Otomo Maki, Matsumoto Yuki, Ono Masaharu, Ito Kosuke, Bito Yoshitaka, Haga Akihiro	4. 巻 156
2. 論文標題 Myelin-weighted imaging derived from quantitative parameter mapping	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 110525 ~ 110525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.2022.110525	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Yuki, Harada Masafumi, Kanazawa Yuki, Taniguchi Yo, Ono Masaharu, Bito Yoshitaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Quantitative parameter mapping of contrast agent concentration and relaxivity and brain tumor extracellular pH	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05711-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kosaka Ikuho, Kanazawa Yuki, Baba Kotaro, Hayashi Hiroaki, Harada Masafumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Quantitative analysis of vibration waves based on Fourier transform in magnetic resonance elastography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	6. 最初と最後の頁 268 ~ 275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12194-020-00579-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Otomo Maki, Harada Masafumi, Abe Takashi, Matsumoto Yuki, Abe Yumi, Kanazawa Yuki, Miyoshi Mitsuharu, Kabasawa Hiroyuki, Takahashi Yoshitake	4. 巻 67
2. 論文標題 Reproducibility and Variability of Quantitative Cerebral Blood Flow Measured by Multi-delay 3D Arterial Spin Labeling According to Sex and Menstrual Cycle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 321 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.67.321	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計12件(うち招待講演 0件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Yuki Kanazawa, Masafumi Harada, Mitsuharu Miyoshi and Yuki Matsumoto
2. 発表標題 Evaluation of brain tumor and surrounding tissue activity using multi-pool CEST imaging on 3 Tesla scanner
3. 学会等名 ISMRM 31th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 hun Kitano, Yuki Kanazawa, Masafumi Harada, Yo Taniguchi, Yuki Matsumoto, Hiroaki Hayashi, Kosuke Ito, Yoshitaka Bito and Akihiro Haga
2. 発表標題 Conversion map from quantitative parameter mapping to myelin water fraction
3. 学会等名 ISMRM 31th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Natsuki Ikemitsu, Yuki Kanazawa, Akihiro Haga, Hiroaki Hayashi, Yuki Matsumoto and Masafumi Harada
2. 発表標題 Determination of Alzheimer's disease based on morphology and atrophy using machine learning combined with automated segmentation.
3. 学会等名 ISMRM 31th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nagomi Fukuda, Yuki Kanazawa, Hiroaki Hayashi, Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Motoharu Sasaki and Akihiro Haga
2. 発表標題 Development of a B1 correction method without additional scanning VFA T1 map.
3. 学会等名 ISMRM 31th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1 . 発表者名 Naoki Maeda, Yuki Kanazawa, Masafumi Harada, Yo Taniguchi, Yuki Matsumoto, Hiroaki Hayashi, Kosuke Ito, Yoshitaka Bito and Akihiro Haga
2 . 発表標題 Derivation of Water Exchange Constants between Components using Quantitative Parameter Mapping (QPM)
3 . 学会等名 ISMRM 30th Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Yuki Kanazawa, Yo Taniguchi, Masaharu Ono and Yoshitaka Bito
2 . 発表標題 Brain Tumor Characterization and Assessment using Automatic Detection of Extracellular pH Change
3 . 学会等名 ISMRM 30th Annual Meeting
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Yuki Kanazawa, Masafumi Harada, Yo Taniguchi, Syun Kitano, Nagomi Fukuda, Yuki Matsumoto, Hiroaki Hayashi, Kosuke Ito, Yoshitaka Bito and Akihiro Haga
2 . 発表標題 Myelin imaging derived quantitative parameter mapping compared to myelin water fraction
3 . 学会等名 ISMRM 30th Annual Meeting
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Yuki Kanazawa, Taniguchi Yo, Ono Masaharu and Bito Yoshitaka
2 . 発表標題 What Is The Extracellular pH Of Brain Tumors And How Can We Detect Brain Tumors Using Gadolinium-based-contrast Agents?
3 . 学会等名 RSNA2021 (Radiological Society of North America)
4 . 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoki Maeda, Yuki Kanazawa, Yuki Kinjo, Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Tosiaki Miyati, Hiroaki Hayashi, Mitsuharu Miyoshi, Yasuhisa Kanematsu, Yasushi Takagi, and Akihiro Haga
2. 発表標題 Is It Possible to Evaluate Morphological Carotid Artery Stenosis Information Using NASCET Criteria?
3. 学会等名 RSNA2021 (Radiological Society of North America)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Kanazawa, Masafumi Harada, Mitsuharu Miyoshi, Takashi Abe, Yuki Matsumoto and Yasushi Takagi
2. 発表標題 Characterization of Brain Tumors using Amide Proton and Nuclear Overhauser Effect at 3 Tesla MR Scanner
3. 学会等名 29th Virtual Conference of ISMRM (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Kanazawa, Masafumi Harada, Tosiaki Miyati, Takashi Abe, Mitsuharu Miyoshi, Yuki Matsumoto, Hiroaki Hayashi, Yasuhisa Kanematsu and Yasushi Takagi
2. 発表標題 Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging for Atherosclerotic Plaques
3. 学会等名 29th Virtual Meeting of ISMRM (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Yuki Kanazawa, Takashi Abe, Maki Ohtomo, Taniguchi Yo, Ono Masaharu and Bito Yoshitaka
2. 発表標題 Calculation of Concentration of Contrast Media, Relaxivity, Extracellular pH and Oxygen Extraction Fraction for Brain Tumor Characterization
3. 学会等名 29th Virtual Meeting of ISMRM
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------